

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/KR05/000936

International filing date: 31 March 2005 (31.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: KR  
Number: 10-2004-0022527  
Filing date: 01 April 2004 (01.04.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 17 May 2005 (17.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



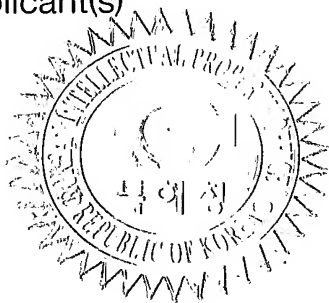
별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

출원 번호 : 10-2004-0022527  
Application Number

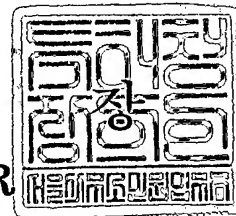
출원 년 월 일 : 2004년 04월 01일  
Date of Application APR 01, 2004

출원인 : 한미약품 주식회사  
Applicant(s) HANMI PHARM. IND. CO., LTD.



2005 년 03 월 18 일

특 허 청  
COMMISSIONER



**【서류명】** 특허출원서  
**【권리구분】** 특허  
**【수신처】** 특허청장  
**【제출일자】** 2004.04.01  
**【발명의 국문명칭】** 메트포르민의 경구투여용 서방성 제제  
**【발명의 영문명칭】** CONTROLLED RELEASE FORMULATION FOR ORAL ADMINISTRATION OF METFORMIN  
**【출원인】**  
**【명칭】** 한미약품 주식회사  
**【출원인코드】** 1-1998-004411-2  
**【대리인】**  
**【성명】** 이현실  
**【대리인코드】** 9-1999-000366-5  
**【포괄위임등록번호】** 1999-056327-8  
**【대리인】**  
**【성명】** 장성구  
**【대리인코드】** 9-1998-000514-8  
**【포괄위임등록번호】** 1999-023919-6  
**【발명자】**  
**【성명의 국문표기】** 우종수  
**【성명의 영문표기】** WOO, Jong Soo  
**【주민등록번호】** 670927-1691628  
**【우편번호】** 440-300  
**【주소】** 경기도 수원시 장안구 정자동 914 대월마을 821-105  
**【국적】** KR  
**【발명자】**  
**【성명의 국문표기】** 김영훈

**【성명의 영문표기】** KIM, Young Hun  
**【주민등록번호】** 731008-1120417  
**【우편번호】** 440-320  
**【주소】** 경기도 수원시 장안구 울전동 525-15 304호  
**【국적】** KR  
**【심사청구】** 청구  
**【취지】** 특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인  
 이현실 (인) 대리인  
 장성구 (인)  
**【수수료】**  
**【기본출원료】** 0 면 38,000 원  
**【가산출원료】** 23 면 0 원  
**【우선권주장료】** 0 건 0 원  
**【심사청구료】** 5 항 269,000 원  
**【합계】** 307,000 원

**【요약서】****【요약】**

본 발명은 당뇨병 치료에 사용되는 고수용성 메트포르민의 경구투여용 서방성 제제에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 서방화 담체로서 친수성 중합체인 폴리에틸렌옥사이드 및 천연 검을 함유하는 메트포르민의 경구투여용 서방성 제제에 관한 것이다. 본 발명에 따른 제제는 경구 투여시에 수용해도가 높은 메트포르민의 방출속도를 지연 조절하여 일정한 혈중 농도를 유지시킬 수 있어 약학적으로 유용하다.

**【대표도】**

도 4

**【명세서】****【발명의 명칭】**

메트포르민의 경구투여용 서방성 제제 {CONTROLLED RELEASE FORMULATION FOR ORAL ADMINISTRATION OF METFORMIN}

**【도면의 간단한 설명】**

- <1> 도 1은 본 발명의 실시예 1 내지 실시예 4에서 제조된 서방성 정제와 대조제 제(글루코파지(GLUCOPHAGE: 등록상표명) XR 서방정, Bristol-Myers Squibb Company)의 용출시험 결과를 나타낸 그래프이고,
- <2> 도 2는 본 발명의 실시예 5 내지 실시예 8에서 제조된 서방성 정제와 대조제 제(글루코파지 XR 서방정)의 용출시험 결과를 나타낸 그래프이고,
- <3> 도 3는 본 발명의 실시예 9 내지 실시예 12에서 제조된 서방성 정제와 대조제 제(글루코파지 XR 서방정)의 용출시험 결과를 나타낸 그래프이고,
- <4> 도 4는 본 발명의 실시예 2와 비교예 1 및 2로부터 제조된 서방성 제제의 용출시험 결과를 나타낸 그래프이고,
- <5> 도 5는 본 발명의 실시예 12에서 제조된 서방성 정제의 용출구내의 회전속도에 따른 용출시험 결과를 나타낸 그래프이며,
- <6> 도 6은 대조제제(글루코파지 XR 서방정)의 용출구내의 회전속도에 따른 용출시험 결과를 나타낸 그래프이다.

**【발명의 상세한 설명】**

**【발명의 목적】**

**【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】**

- <7>           본 발명은 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 경구투여용 서방성 제제에 관한 것이다.
- <8>           비구아나이드(biguanide)계 당뇨병 치료제인 메트포르민(metformin)은 인슐린-비의존성 진성당뇨병(non-insulin dependent diabetes mellitus, NIDDM)의 치료에 주로 사용되는 경구용 항과혈당 약물이다.
- <9>           메트포르민의 혈당조절 기전은 인슐린 분비와는 무관하게 작용하며, 예컨대 간에서 포도당 수송체를 활성화시킨다고 알려져 있다. 메트포르민은 당뇨병 환자의 체중 감소를 유도하고, 혈중 중성지방과 저밀도 지단백의 감소 및 고밀도 지단백의 증가 효과를 나타낸다. 그러므로, 인슐린 저항성을 보이는 인슐린 비의존성 당뇨병 환자의 1차 약제로서 사용할 수 있다.
- <10>           현재, 메트포르민은 이의 염산염으로서 글루코파지(GLUCOPHAGE, Bristol-Myers Squibb Company)의 정제(tablet)형태로 시판되고 있다. 시판되고 있는 글루코파지 정제는 500mg, 850mg, 또는 1000mg의 염산메트포르민을 함유하고 있으며, 그 투여는 효능 및 내성의 양 측면을 고려하여 하루에 2550mg의 최대 요구 용량을 초과하지 않는 범위내에서 이루어지고 있다.

<11> 메트포르민의 사용과 관련된 부작용은 복용 환자의 20 내지 30%에서 나타나는 식욕감퇴, 복부팽만감, 구역, 설사 등이며, 대부분 일과성으로 복용후 2~3주가 지나면 소실되는 경우가 많다. 설사나 심한 복부 팽만감 등이 소실되지 않으면 복용을 중단하는 것이 좋다. 드물게는 피부 발진과 두드러기 등이 생길 수 있다. 이러한 부작용은 최소 및/또는 지속 용량을 감소시키거나 투약 횟수를 줄일 수 있는 서방성 제제를 이용하는 방법에 의해 부분적으로 피할 수 있다.

<12> 종래에 사용된 메트포르민의 서방성 제제로는 고분자 물질을 이용한 것과 삼투압에 따른 방출조절을 이용한 것들이 있다. 예컨대, WO 제99/47128호에는 고수용성의 약물에 대해 에틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스 등의 고분자를 이용하여, 위장내 체류 시간을 연장하는 투여 형태인 2상 서방성 시스템이 개시되어 있고; WO 제02/36100호에는 탑-스프레이 유동화 베드 그래놀레이터를 이용하여 과립화하여 정제를 제조하고, 이의 서방성 코팅을 수행한 다음 레이저를 이용하여 천공하여 약물의 방출을 조절하는 방법이 개시되어 있으며; 미국 특허 제 3,952,741호에는 삼투성 막을 이용한 시스템으로서, 활성성분이 포함된 코어를 반투과막으로 코팅한 것으로 막 내부에 충분한 압력이 발생된 후 코어로부터 활성성분이 방출되는 시스템을 개시하고 있다.

<13> 상기 삼투압을 이용한 시스템의 경우 제품 생산 공정상 레이저 천공 장비등으로 인해 고비용이 소요되며, 생체내에서는 제형의 파손 등에 의해 약물 전체 용량이 단번에 방출되는 과다방출(dose dumping) 현상을 보이는 등 재현성 있는 방출패턴을 나타내지 못하는 단점이 있다.



<14> 따라서, 장시간에 걸쳐 균일하게 방출이 이루어져 그 효력이 지속적으로 유지될 수 있으며, 제조방법이 용이하여 경제적인 메트포르민의 서방성 제제에 대한 요구는 계속되고 있다.

<15> 이에 본 발명자들은 서방화 담체로서 친수성 중합체인 폴리에틸렌옥사이드 및 천연 겔을 사용하면 생산시 특별한 공정을 사용하지 않고도 목적하는 메트포르민의 서방화 효과를 얻을 수 있음을 확인하고 본 발명을 완성하게 되었다.

#### 【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<16> 본 발명의 목적은 장시간에 걸쳐 균일한 방출속도를 유지하며, 제조방법이 용이하여 경제적인 메트포르민의 서방성 제제를 제공하는 것이다.

#### 【발명의 구성】

<17> 상기 목적에 따라, 본 발명은 약리학적 활성성분으로서 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 서방화 담체로서 폴리에틸렌옥사이드 및 천연 겔; 및 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는 메트포르민의 경구투여용 서방성 제제를 제공한다.

<18> 이하 본 발명을 상세히 설명한다.

<19> 본 발명에 따른 메트포르민의 경구투여용 서방성 제제는 적당한 메트포르민 염을 친수성 중합체와 혼합하여 고체 입자상을 형성한 후, 이를 동종 및/또는 이종

의 친수성 중합체를 이용하여 분산시킨 다음 정제로 압축하거나 캡슐에 충전시킴으로써 제제화될 수 있다.

<20> 상기 경구투여용 서방성 제제의 각 구성성분들을 설명하면 하기와 같다.

<21> (1) 활성성분

<22> 본 발명에 따른 서방성 제제의 활성성분은 당뇨병 치료제인 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로, 예컨대 이의 염산염, 숙시네이트 또는 푸마레이트와 같은 약학적으로 허용가능한 염이 본 발명에서 사용될 수 있다.

<23> (2) 서방화 담체

<24> 본 발명에서 사용되는 서방화 담체는 친수성 중합체인 폴리에틸렌옥사이드 및 천연 겔이다. 이중, 폴리에틸렌옥사이드는 평균 분자량이 100,000 내지 7,000,000 인 것 중에서 목적하는 용출률에 따라 적절한 분자량을 갖는 것을 선택하여 사용할 수 있으며, 분자량이 다른 둘 이상의 폴리에틸렌옥사이드를 혼합하여 사용할 수도 있다.

<25> 또한, 본 발명에 따라 사용되는 천연 겔으로는 크산탄 겔, 로커스트 겔, 구아 겔 등이 있으며, 이러한 천연겔은 하나 또는 둘 이상을 혼합하여 사용할 수 있다.

<26> 본 발명에 따라, 서방화 담체는 활성성분 1 중량부에 대해 0.01 내지 1 중량부, 바람직하게는 0.1 내지 0.95 중량부의 양으로 사용될 수 있다.

<27> (3) 약학적으로 허용가능한 첨가제

- <28>           본 발명의 서방성 제제에 추가로 첨가되는 성분으로는 경구투여용 고형제제에 허용되는 약학적 첨가제로서 중성의 희석담체, 결합제, 활택제 등이 포함될 수 있다.
- <29>           본 발명에서 사용될 수 있는 중성의 희석담체로는 락토오즈, 덱스트린, 전분, 미세결정성 셀룰로즈, 인산일수소칼륨, 탄산칼슘, 당류 또는 이산화규소를 들 수 있으며, 그 외에도 경구용 고형제제의 제형화에 있어 약학적 분야에서 일반적으로 사용되는 것은 모두 사용될 수 있다.
- <30>           본 발명에서 사용될 수 있는 결합제로는 폴리비닐피롤리돈 또는 젤라틴을 들 수 있으며, 그 외에도 경구용 고형제제의 제형화에 있어 약학적 분야에서 일반적으로 사용되는 것은 모두 사용될 수 있다.
- <31>           본 발명에서 사용될 수 있는 활택제로는 스테아린산의 아연 또는 마그네슘 염을 들 수 있으며, 그 외에도 경구용 고형제제의 제형화에 있어 약학적 분야에서 일반적으로 사용되는 것은 모두 사용될 수 있다.
- <32>           본 발명에 따라, 약학적으로 허용가능한 첨가제는 개별적으로 활성성분 1 중량부에 대해 0.001 내지 0.3 중량부, 바람직하게는 0.01 내지 0.1 중량부의 양으로 사용될 수 있다.
- <33>           또한, 본 발명의 서방성 제제에는 활성성분의 용출을 더욱 조절하기 위한 임의의 성분으로서 서방화 담체가 생체내에서 겔 물성을 나타내도록 하는데 보조 역할을 하는 선택적 방출조절제가 추가로 사용될 수 있으며, 그 예로는 왁스, 폴리비

닐아세테이트/폴리비닐피롤리돈 혼합제 등이 있다.

<34>           본 발명에 따라, 상기 선택적 방출조절제는 활성성분 1 중량부에 대해 0 내지 0.9 중량부의 양으로 사용되는 것이 바람직하며, 제제의 전체 중량부에 대해서는 0 내지 0.7 중량부의 양으로 사용되는 것이 바람직하다.

<35>           이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

<36>           실시예

<37>           메트포르민의 서방성 정제의 제조

<38>           실시예 1

<39>           제30호 메쉬체를 통과시킨 메트포르민 HCl(화일약품사 제품) 500g, 폴리엠틸렌옥사이드(폴리옥스(Polyox: 등록상표명) WSR 응집체, 분자량 5,000,000, 유니온 카바이드(Union Carbide)사 제품) 80g 및 크산탄 겜(Cpkelco사 제품)을 혼합하여 고속혼합기(SPG-2, 후지파우달(Fujipaudal)사 제품)에 넣은 후, 폴리비닐피롤리돈(콜리돈(Kollidon: 등록상표명) K-90, BASF사 제품) 20g을 적당량의 증류수로 녹인 결합액을 넣어 100 내지 1000 rpm으로 3분 동안 혼합하여 과립을 생성하였다. 생성된 과립을 건조시킨 후, 제30호 메쉬체로 체과하고, 여기에 폴리비닐아세테이트/폴리비닐피롤리돈 혼합제(콜리돈 SR, BASF사 제품) 200g, 왁스(콤프리톨(Compritol: 등록상표명) 888AT0, 가테포세(Gattefosse)사 제품) 80g, 및 이산화규소 10g을 넣고 30 분 동안 혼합하였다. 최종적으로 스테아린산 마그네슘 분말 10g

을 가하여 3분 동안 혼합한 후 통상적인 방법으로 압축하여, 하기 표 1에 제시된 조성을 갖는 정제를 제조하였다.

【표 1】

성분		합 량 (중량 %)
과립 형성부	메트포르민·HCl	50
	폴리에틸렌옥사이드 (폴리옥스®WSR 분자량 5,000,000)	8
	크산탄 겔	10
	폴리비닐피롤리돈	2
혼합부	폴리비닐아세테이트/폴리비닐피롤리돈 혼합제	20
	왁스	8
	이산화규소	1
	스테아린산 마그네슘	1
총량		100

<41> 실시예 2 내지 5

<42> 크산탄 겔(Cpkelco사 제품)을 혼합부에 사용하고, 결합제인 폴리비닐피롤리돈을 사용하지 않거나 분자량이 상이한 폴리에틸렌옥사이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로, 각각 하기 표 2 내지 5에 기재된 성분과 비율로 구성된 정제를 제조하였다.

【표 2】

실시에 2의 정제의 구성

성분		함 량 (중량 %)
과립 형성부	메트포르민· HCl	50
	폴리에틸렌옥사이드 (폴리옥스®WSR 분자량 5,000,000)	5
혼합부	폴리비닐아세테이트/폴리비닐피롤리돈 혼합제	20
	왁스	13
	크산탄 겔	10
	이산화규소	1
	스테아린산 마그네슘	1
총량		100

【표 3】

실시에 3의 정제의 구성

성분		함 량 (중량 %)
과립 형성부	메트포르민· HCl	50
	폴리에틸렌옥사이드 (폴리옥스®WSR N10 분자량 100,000)	5
혼합부	폴리비닐아세테이트/폴리비닐피롤리돈 혼합제	20
	왁스	13
	크산탄 겔	10
	이산화규소	1
	스테아린산 마그네슘	1
총량		100

【표 4】

실시예 4의 정제의 구성

성분		함 량 (중량 %)
과립 형성부	메트포르민·HCl	50
	폴리에틸렌옥사이드 (폴리옥스®WSR 1105 분자량 900,000)	5
혼합부	폴리비닐아세테이트/폴리비닐피롤리돈 혼합제	20
	왁스	13
	크산탄 겔	10
	이산화규소	1
	스테아린산 마그네슘	1
총량		100

【표 5】

실시예 5의 정제의 구성

성분		함 량 (중량 %)
과립 형성부	메트포르민·HCl	50
	폴리에틸렌옥사이드 (폴리옥스®WSR 분자량 5,000,000)	10
혼합부	폴리비닐아세테이트/폴리비닐피롤리돈 혼합제	20
	왁스	8
	크산탄 겔	10
	이산화규소	1
	스테아린산 마그네슘	1
총량		100

&lt;47&gt; 실시예 6

&lt;48&gt; 결합제인 폴리비닐피롤리돈을 사용하지 않은 것을 제외하고는 상기 실시예 1

과 동일한 방법으로, 하기 표 6에 기재된 성분과 비율로 구성된 정제를 제조하였다.

【표 6】

성분		합 량 (중량 %)
과립 형성부	메트포르민·HCl	50
	폴리에틸렌옥사이드 (폴리옥스 <sup>®</sup> WSR 분자량 5,000,000)	10
	크산탄 겔	10
혼합부	폴리비닐아세테이트/폴리비닐피롤리돈 혼합제	20
	왁스	8
	이산화규소	1
	스테아린산 마그네슘	1
총량		100

<50> 실시예 7

<51> 과립 형성시에 과립형성 성분들을 적당량의 이소프로필알코올로 혼합하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 방법으로, 하기 표 7에 기재된 성분과 비율로 구성된 정제를 제조하였다.



【표 7】

성분		합 량 (중량 %)
과립 형성부	메트포르민·HCl	50
	폴리에틸렌옥사이드 (폴리옥스®WSR 분자량 5,000,000)	8
	크산탄 겔	10
	폴리비닐피롤리돈	2
혼합부	폴리비닐아세테이트/폴리비닐피롤리돈 혼합제	20
	왁스	8
	이산화규소	1
	스테아린산 마그네슘	1
총량		100

<53> 실시예 8 내지 10

<54> 과립 형성시에 과립형성 성분들을 적당량의 증류수/이소프로필알코올(1/1)로 혼합하며, 왁스를 사용하지 않은 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 방법으로, 하기 표 8 내지 10에 기재된 성분과 비율로 구성된 정제를 제조하였다.

【표 8】

실시예 8의 정제의 구성

성분		합 량 (중량 %)
과립 형성부	메트포르민·HCl	50
	폴리에틸렌옥사이드 (폴리옥스®WSR 분자량 5,000,000)	8
	크산탄 겔	10
	폴리비닐피롤리돈	2
혼합부	폴리비닐아세테이트/폴리비닐피롤리돈 혼합제	28
	이산화규소	1
	스테아린산 마그네슘	1
	총량	100

【표 9】

실시예 9의 정제의 구성

성분		합 량 (중량 %)
과립 형성부	메트포르민·HCl	50
	폴리에틸렌옥사이드 (폴리옥스®WSR 분자량 5,000,000)	16
	크산탄 겔	10
	폴리비닐피롤리돈	2
혼합부	폴리비닐아세테이트/폴리비닐피롤리돈 혼합제	20
	이산화규소	1
	스테아린산 마그네슘	1
총량		100

【표 10】

실시예 10의 정제의 구성

성분		합 량 (중량 %)
과립 형성부	메트포르민·HCl	50
	폴리에틸렌옥사이드 (폴리옥스®WSR 분자량 5,000,000)	8
	크산탄 겔	18
	폴리비닐피롤리돈	2
혼합부	폴리비닐아세테이트/폴리비닐피롤리돈 혼합제	20
	이산화규소	1
	스테아린산 마그네슘	1
총량		100

<58> 실시예 11

<59> 과립 형성시에 과립형성 성분들을 적당량의 증류수/이소프로필알코올(1/1)로 혼합한 후, 크산탄 겜(Cpkelco사 제품)을 로커스트 빈 겜(Sigma사 제품)와 혼합하여 혼합부에 사용하며, 왁스를 사용하지 않은 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 방법으로, 하기 표 11에 기재된 성분과 비율로 구성된 정제를 제조하였다.

【표 11】

성분		합 량 (중량 %)
과립 형성부	메트포르민·HCl	50
	폴리에틸렌옥사이드 (폴리옥스 <sup>®</sup> WSR 분자량 5,000,000)	10
	폴리비닐피롤리돈	2
혼합부	폴리비닐아세테이트/폴리비닐피롤리돈 혼합제	20
	크산탄 겜	10
	로커스트 빈 겜	6
	이산화규소	1
	스테아린산 마그네슘	1
총량		100

<61> 실시예 12

<62> 폴리비닐아세테이트/폴리비닐피롤리돈 혼합제를 사용하지 않는 것을 제외하고는 상기 실시예 11과 동일한 방법으로, 하기 표 11에 기재된 성분과 비율로 구성된 정제를 제조하였다.

【표 12】

성분		함 량 (중량 %)
과립 형성부	메트포르민· HCl	50
	폴리에틸렌옥사이드 (폴리옥스 <sup>®</sup> WSR 분자량 5,000,000)	10
	폴리비닐피롤리돈	2
혼합부	크산탄 겔	21
	로커스트 빈 겔	15
	이산화규소	1
	스테아린산 마그네슘	1
총량		100

<64> 비교예 1

<65> 과립 형성시에 폴리에틸렌옥사이드를 사용하지 않은 것을 제외하고는 실시예 2와 동일한 방법으로, 하기 표 13에 기재된 성분과 비율로 구성된 정제를 제조하였다.

【표 13】

성분		함 량 (중량 %)
과립 형성부	메트포르민· HCl	52.6
	폴리비닐아세테이트/폴리비닐피롤리돈 혼합제	21.1
혼합부	왁스	13.7
	크산탄 겔	10.5
	이산화규소	1.1
	스테아린산 마그네슘	1
총량		100

<67> 비교예 2

<68> 크산탄 겔을 사용하지 않는 것을 제외하고는 실시예 2와 동일한 방법으로,

하기 표 14에 기재된 성분과 비율로 구성된 정제를 제조하였다.

【표 14】

성분		합 량 (중량 %)
과립 형성부	메트포르민·HCl	55.6
	폴리에틸렌옥사이드 (폴리옥스®WSR 분자량 5,000,000)	5.6
혼합부	폴리비닐아세테이트/폴리비닐피롤리돈 혼합제	22.2
	왁스	14.4
	이산화규소	1.1
	스테아린산 마그네슘	1.1
총량		100

<70> 시험예 1: 용출시험

<71> 상기 실시예 1 내지 12에서 제조된 서방성 정제와 대조제제로 시판중인 글루코파지(등록상표명) XR 서방정(Bristol-Myers Squibb Company)을 사용하여 서방화 담체인 폴리에틸렌옥사이드와 천연 검이 용출속도에 어떤 영향을 미치는지 비교하기 위해, 용출시험을 대한약전 일반시험법 중 용출시험법 제2법(패들법)에 따라 다음과 같은 조건하에서 수행하고, 이들 서방성 제제로부터의 활성성분인 메트포르민 HCl의 방출패턴을 측정하였다.

<72> 용출시험장치 : ERWEKA DT-80 (독일 에어베카(ERWEKA)사 제품)

<73> 용출액 : 대한약전 일반시험법 중 봉해시험법 제2액(인공장액)

<74> 용출액의 온도 :  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$

<75> 용출액량 : 900 mL

<76> 회전속도 : 50 rpm

<77> 샘플 채취 시간 : 1, 2, 3, 4, 6, 8 및 10 시간 마다 용출용액을 취해 0.45 $\mu$ m 멤브레인 필터로 여과한 다음 검액으로 사용하였다. 용출액을 취한 후에는 용출시험장치에 새로운 용출액을 동량 보충해주었다.

<78> 분석방법 : 검액 및 상용표준액을 가지고 233nm 에서 증류수를 대조로 하여 각각의 흡광도를 측정하여 용출률을 구하였다.

<79> 방출량 계산 : 누적방출량(Cummulative release amount)으로 계산하였다.

<80> 그 결과, 도 1, 2 및 3에 나타난 바와 같이 서방화 담체로서 폴리에틸렌옥사이드 또는 천연 검의 사용량이 증가할수록 용출속도가 지연되었고, 특히 실시예 14의 경우에는 대조제제와 유사한 방출패턴으로 약물을 지속적으로 방출하였다.

<81> 시험예 2: 용출시험

<82> 상기 실시예 2와 비교예 1 및 2에서 제조된 정제를 시험예 1과 같은 방법으로 용출시험을 수행하였다.

<83> 그 결과, 도 4에 나타난 바와 같이, 서방화 담체로서 천연검 또는 폴리에틸렌옥사이드를 단독으로 사용한 비교예 1 및 2의 경우 초기에 약물이 급격히 방출됨을 확인할 수 있었다.

<84> 시험예 3: 용출시험

<85> 상기 실시예 12에서 제조된 정제 및 대조제제에 대해서 회전 속도를 100 rpm 및 150 rpm으로 변화시키는 것을 제외하고는 시험예 1과 같은 방법으로 용출시험을

수행하였다.

<86>           그 결과, 도 5 및 6에 나타난 바와 같이, 실시예 12에 따른 서방성 제제는 대조제제와 필적할 정도로 높은 회전속도에서도 초기 용출에 있어 약물의 급격한 방출을 일으키지 않고, 안정적인 방출패턴을 나타내었다.

#### 【발명의 효과】

<87>           상기에서 살펴본 바와 같이, 본 발명에 따른 서방성 제제는 폴리에틸렌옥사이드 및 천연 검을 서방화 담체로 사용함으로써 활성성분인 메트포르민을 장시간에 걸쳐 균일하고 지속적인 약효를 나타내도록 방출할 수 있으며, 특별한 기기의 사용 없이 간단한 방법에 의해 제조되므로 경제적이다.

**【청구의 범위】****【청구항 1】**

약리학적 활성성분으로서 메트포르민(metformin); 서방화 담체로서 폴리에틸렌옥사이드 및 천연 겜; 및 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는 메트포르민의 경구 투여용 서방성 제제.

**【청구항 2】**

제1항에 있어서,

메트포르민의 약학적으로 허용가능한 염이 메트포르민 염산염, 메트포르민 숙시네이트 또는 메트포르민 푸마레이트인 것을 특징으로 하는 서방성 제제.

**【청구항 3】**

제1항에 있어서,

폴리에틸렌옥사이드의 평균 분자량이 100,000 내지 7,000,000 인 것을 특징으로 하는 서방성 제제.

**【청구항 4】**

제1항에 있어서,

천연 겜이 크산탄 겜, 로커스트 빈 겜, 구아 겜 및 이들의 혼합물로부터 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 서방성 제제.

**【청구항 5】**

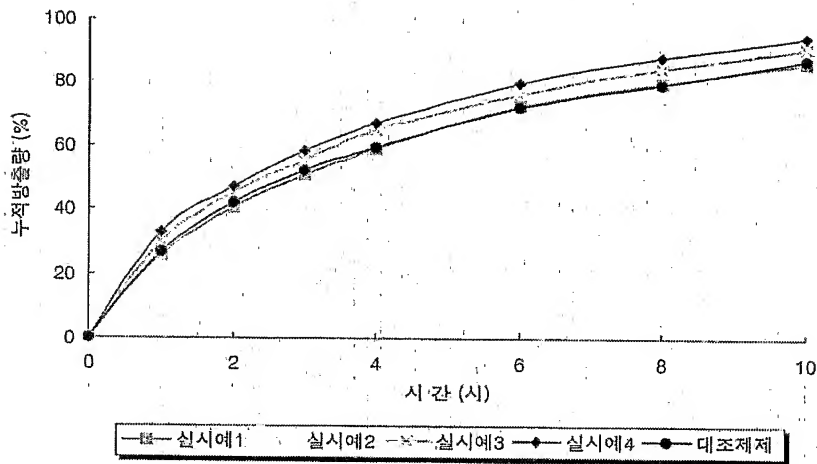
제1항에 있어서,



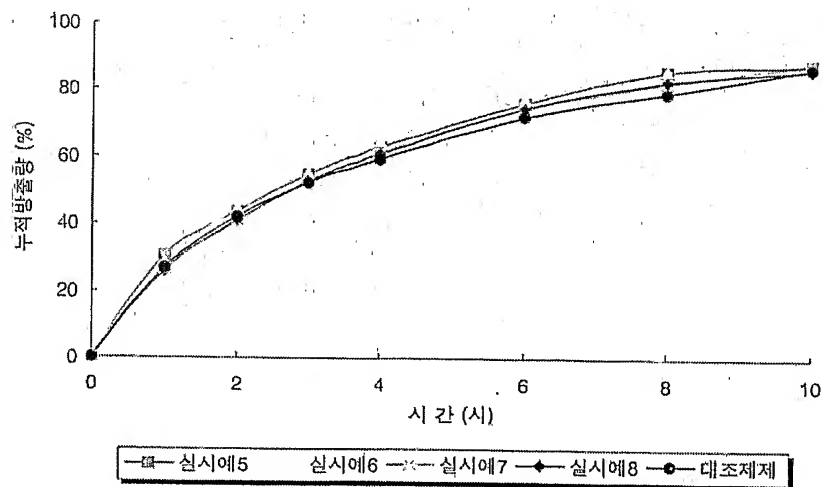
메트포르민 1 중량부에 대해 서방화 담체를 0.01 내지 1 중량부로 포함하는 것을  
특징으로 하는 서방성 제제.

## 【도면】

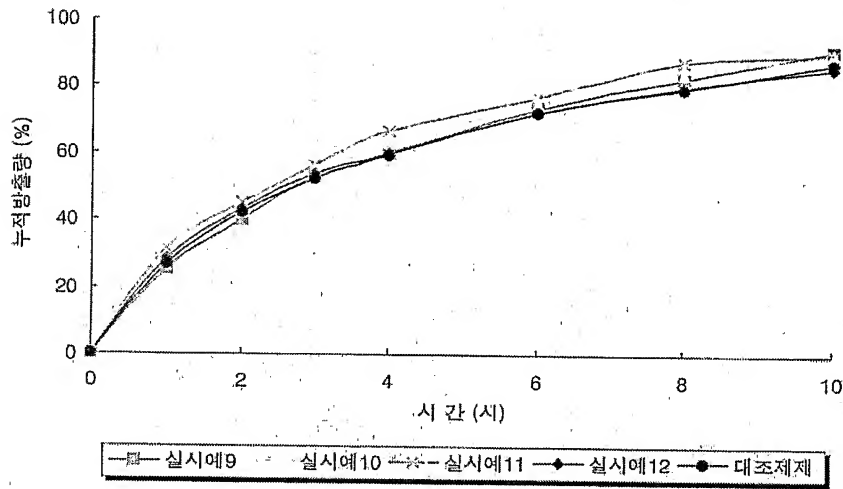
【도 1】



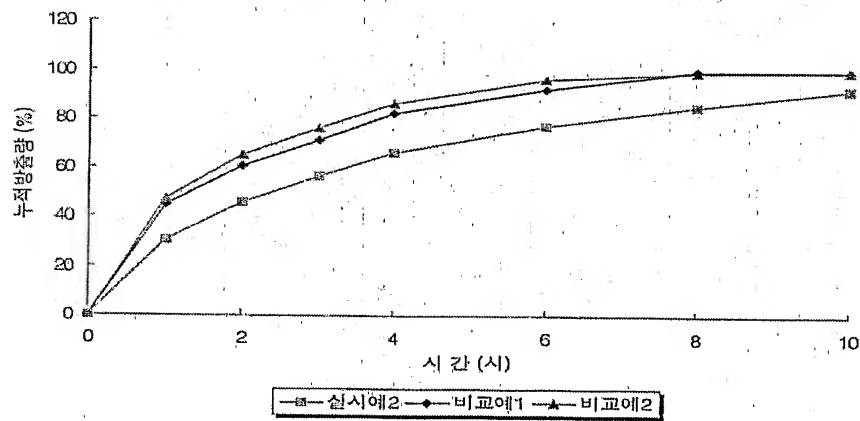
【도 2】



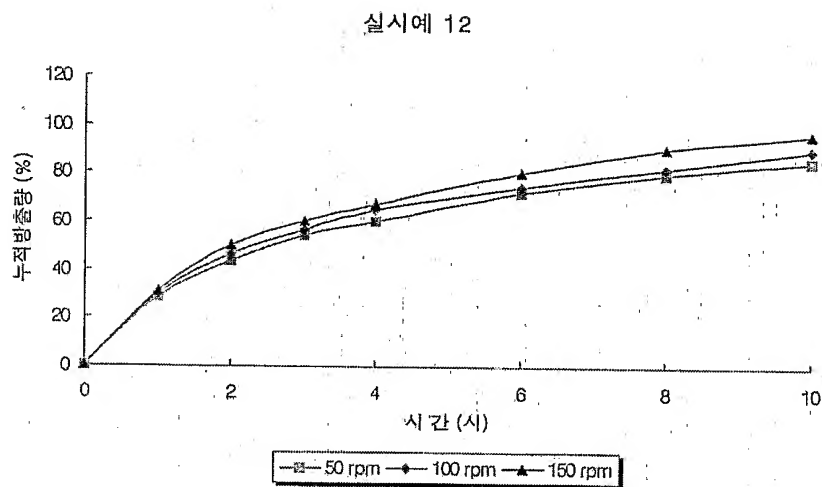
【도 3】



【도 4】



【도 5】



【도 6】

